

КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ

ГОТОВНОСТЬ К РОДАМ: НАУЧНЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ
И ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

М.Л. Тесакова

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Реферат

В обзоре представлены современное состояние проблемы биологической готовности организма беременной к родам, научные исследования вопросов завершения беременности и перехода к родам, современные практические разработки в диагностике клинических, функциональных и лабораторных параметров, сопровождающих инициацию родовой деятельности.

Ключевые слова: материнская доминанта, готовность к родам, шейка матки, цервикальная слизь, ультразвуковое исследование, иммунология беременности и родов, гормоны, простагландины, нейрокинины, плод.

READINESS FOR DELIVERY: SCIENTIFIC PROSPECTS
AND PRACTICAL OPPORTUNITIES OF DIAGNOSTICS

M. L. Tesakova

State Educational Establishment "Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education"

Abstract

In the review is presented the current state of the problem of the biological readiness of the pregnant woman's body for labour, scientific research on the issues of termination of pregnancy and transition to labour, modern practical developments in the diagnostics of clinical, functional and laboratory parameters that accompany the initiation of labour activity.

Key words: maternal dominant, readiness for labour, cervix uteri, cervical mucus, ultrasound examination, immunology of pregnancy and labour, hormones, prostaglandins, neurokinins, fetus.

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Изучение результатов научных исследований в определении готовности организма беременной к родам и инициации родового процесса, рассмотрение возможностей их использования в клинической и лабораторной диагностике.

Впервые в 60-е годы прошлого столетия И.А. Аршавский ввел в акушерство понятие и термин «материнская доминанта», которая возникает в организме женщины после оплодотворения яйцеклетки и имплантации ее в слизистую матки. По его теории она состоит из трех последовательно сменяющих друг друга доминант – гестационной, родовой, лактационной. Гестационная доминанта имеет два компонента: физиологический и психологический [1]. В этом направлении начались активные

исследования, и в 1976 году под редакцией профессора Ю.И. Новикова вышел сборник научных статей «Готовность организма к родам», включивший 28 экспериментальных и научно-практических работ о готовности организма беременной к родам и возможностях индукции родовой деятельности для родоразрешения женщин с осложнениями беременности и экстрагенитальной патологией. Авторы работ – сотрудники кафедры акушерства и гинекологии 1-го Ленинградского медицинского института и института акушерства и гинекологии АМН СССР – впоследствии стали учеными с мировыми именами. Представленные в сборнике работы уже в те годы определили основные направления научных исследований, касающихся механизмов готовности организма к родам и возможностей внешнего воздействия на эту готов-

Адрес для корреспонденции: М.Л. Тесакова, e-mail: dr-morish@yandex.ru, тел.: +375(29) 65 09 065

ность: «Доминанты репродуктивной функции женщины» Ю.И. Новиков и Г.Г. Хечинашвили, «О психологической готовности женщины к родам» В.В. Абрамченко, «Значение локализации плаценты в формировании готовности шейки матки к родам» З.Я. Аничкова и соавт., «Изменение некоторых физических и биохимических свойств секрета желез шейки матки в конце беременности как показатель готовности организма женщины к родам» К.А. Когай, «Ускорение формирования готовности организма женщины к родам и рациональный метод родовозбуждения по медицинским показаниям» Г.Г. Хечинашвили, «Готовность к родам и эффективность родовозбуждения при осложненной беременности» С.М. Беккер и соавт. и другие [2].

В 1976 году в предисловии к сборнику профессор Ю.И. Новиков так писал о проблеме, объединившей научные труды этого издания: «В течение последнего времени в отечественной и зарубежной литературе большое внимание уделяется диагностике готовности организма женщины к родам. Благодаря исследованиям ряда авторов установлено, что своевременное и правильное распознавание признаков такой готовности дает возможность предвидеть время спонтанного начала родов, а также позволяет рассчитывать на положительный эффект от применения родовозбуждающих средств, назначаемых с целью досрочного родоразрешения женщины по медицинским показаниям. Кроме того, найдено, что особенности течения родового акта находятся в тесной зависимости от степени выраженности готовности к нему. Исходя из сказанного, можно предположить, что для диагностики готовности организма женщины к родам, кроме относительно подробно разработанных признаков, свидетельствующих об изменении структуры и функции органов половой сферы, могут быть использованы и другие основанные на изучении показателей деятельности нервной системы, определении некоторых нейро-гуморальных сдвигов, уточнения отдельных особенностей обменных процессов и др.» [2].

Несмотря на прошедшие несколько десятилетий, актуальность этих положений четко прослеживается в современном акушерстве. К настоящему времени накоплено большое количество научных исследований в различных разделах медицины, целью которых было определение радикальных изменений в гомеостазе женщины, связанных с беременностью и родами. Принципиально все исследования первоначально можно разделить на два больших блока – изменения в организме жен-

щины, связанные с наступлением беременности, и изменения в организме женщины, связанные с наступлением родов. В свою очередь каждый из этих двух блоков рассматривается в научных публикациях фактически по трем направлениям: репродуктивная система, в частности матка, формирующийся «де ново» орган – плацента и отдельный объект – плод. В формате такого дифференцированного подхода излагаются результаты исследований морфологических структур и функций всех органов и систем у беременной женщины: контролирующая функция центральной нервной системы, регулирующая функция вегетативной нервной системы, реализующая функция иммунной системы, биохимия синтеза гормонов и клеточных регуляторов и т.д. Полученные результаты – их качественные характеристики и количественные значения – анализируются с позиций нормы и патологии, сроков беременности по триместрам с особым вниманием к последним трем неделям перед родами. Интерпретируя полученные результаты, авторы предполагают получить достоверные критерии готовности организма беременной к предстоящим родам. Но, к сожалению, проблема далека от разрешения.

Исторически в вопросе готовности организма беременной к родам все начиналось с изучения клинических характеристик шейки матки. Пальцевое влагалищное исследование, являясь классикой практического акушерства, до сих пор частью авторов считается основным методом обследования, отражающим синхронную готовность организма матери и плода к родам [3, 4]. Понятие «зрелости» шейки матки впервые ввел De Snoo (1942) и W. Wolf (1946) [5]. К настоящему времени в литературе описаны шкалы бальной оценки готовности шейки матки к родам по M.S. Burnhill (1962), E.N. Bishop (1964), шкала E. Bishop в модификации J. Bennett (1966), M.B. Федоровой (1969), А.П. Голубеву (1972), Г.Г. Хечинашвили (1974), модификация Е.А. Чернухи (2005) и др. [6].

В соответствии с этими шкалами для оценки готовности шейки матки к родам определяющим является бимануальное исследование, при котором учитывают такие параметры шейки матки как консистенция, длина, проходимость шеечного канала, расположение в малом тазу по отношению к проводной оси таза. «Золотым стандартом» определения степени зрелости шейки матки считается шкала Bishop, которая предусматривает помимо вышеуказанных параметров определение расположения подлежащей части по отношению

ко входу в малый таз. Г.Г. Хечинашвили в 1974 году дополнил ее исследованием толщины стенок шейки матки и состояния нижнего сегмента матки [2]. В соответствии с определенными баллами, присвоенными каждому признаку, выделяют три степени зрелости шейки матки: незрелую, созревающую и зрелую. Согласно такому подходу, чем выше балльная оценка, тем больше вероятность скорого начала самопроизвольных родов и их физиологического течения, а также выше вероятность успешного родовозбуждения [4].

Несмотря на повсеместную распространенность, метод клинической балльной оценки шейки матки как метод определения готовности к родам рядом авторов был подвергнут критике и признан субъективным и соответственно низкоинформативным. Так, в работе J. Y. Phelps et al. (1995) ста двум исследователям (акушерки, ординаторы и постоянно работающие врачи клиники с разным стажем) было предложено оценить размер поливиниловых трубок диаметром от 1 до 10 см, помещенных в закрытый ящик. Только 56,3% определили точный диаметр трубок, при этом результат не зависел от стажа работы [7]. Еще часть исследователей указывает, что оценка длины шейки матки и состояния внутреннего зева при закрытом цервикальном канале имеет ограниченную информативность [8, 9]. В исследовании W. Jr. Holcomb et al. акушерам предложили произвести мануальную оценку длины шейки матки у здоровых беременных в доношенном сроке. Объективно длина шейки составляла 2 см. Однако, по данным мануального обследования, результаты колебались от 1 до 4 см, а коэффициент вариации составил 26% [10].

Большинство акушеров-гинекологов в настоящее время считают, что используемые в клинике пальпаторные методы исследования шейки матки основаны на субъективной оценке, принципиально различаются у отдельных врачей в отношении одной акушерской ситуации, не работают при осложнениях беременности (невынашивание, ИЦН, многоплодная беременность и т.д.) и хирургическом лечении шейки матки в анамнезе. Все вышеуказанное ставит под сомнение возможность изолированного использования шкал балльной оценки шейки матки с целью определения готовности беременной к родам.

Принципиальные изменения в подходе использования состояния шейки матки для прогноза течения беременности и сроков наступления родов произошли после получения доказательств соединительнотканной структуры шейки матки в 70-80-х годах двадцатого века [11-14].

Параллельно этому появился целый ряд научных исследований, посвященных морфологии и функции соединительной ткани в репродуктивной системе женщины.

Было доказано, что структурным компонентом шейки матки является соединительная ткань, на которую приходится 85-90% всего объема. Соединительная ткань шейки матки представлена эластиновыми, коллагеновыми волокнами (80-90%) и межучточным веществом (протеины и гликозаминогликаны 10-20%). Основные клетки стромы шейки матки у небеременных женщин – фиброциты, а у родильниц преобладают макрофаги, тучные клетки и полиморфноядерные лейкоциты. С наступлением беременности и накануне родов происходят изменения не только в соединительнотканном остове шейки матки, но и в цервикальной слизи, которую вырабатывает цилиндрический эпителий канала шейки матки [15-17].

О повышении метаболической активности цервикальной ткани с наступлением беременности и особенно накануне родов говорит повышение концентраций в крови и цервикальной слизи беременных активных компонентов иммунной системы – провоспалительных цитокинов (интерлейкины 6 и 8). Именно они, стимулируя освобождение макрофагами ферментов, расщепляющих внеклеточный матрикс, вырабатываемый цервикальными фибробластами, инициируют процессы деградации коллагеновой основы шейки матки [18-24]. В ряде работ было также доказано, что изменения в структуре и функции шейки матки гормонозависимы, происходят под влиянием в том числе простагландинов, оксида азота и т.д. [25].

Целенаправленное изучение физико-химических свойств цервикальной слизи для разработки малоинвазивной диагностики в акушерстве и гинекологии началось в Беларуси на кафедре акушерства и гинекологии БелМАПО под руководством профессора С.Л. Воскресенского более 10 лет назад. Были изучены возможности прогнозирования нарушений вынашивания беременности путем определения уровней метаболитов соединительной ткани в цервикальной слизи беременных. Было выявлено, что с наступлением беременности в слизи увеличивается содержание гликозаминогликанов (ГАГ), падает уровень гексоз белково-углеводных соединений, возрастает активность лизосомальных ферментов. Данные изменения отражают повышение метаболизма соединительной ткани шейки матки. К сроку родов цифровые значения указанных показателей

достигают максимума, однако в родах снижаются. При угрозе прерывания беременности данные показатели отличались от таковых при неосложненном течении гестации [26]. Было выяснено, что содержание ГАГ в цервикальной слизи может являться показателем успешности лечения, в том числе хирургического, бесплодия у пациенток с СПКЯ. У женщин, страдающих СПКЯ, уровень ГАГ в перiovуляторном периоде выше, а в пролиферативную и секреторную фазы ниже, чем у здоровых женщин. Если в результате хирургического лечения СПКЯ содержание ГАГ приходит в норму, наступает беременность [27]. Ряд исследований при изучении проблемы индуцированных родов показал, что при индукции родовой деятельности (простагландины, механические средства) фактором риска неблагоприятного исхода родов (дистресс плода, асфиксия новорожденных, экстренное кесарево сечение) является низкий уровень общих ГАГ в цервикальной слизи и низкий показатель ее оптической плотности – физического параметра, напрямую коррелирующего с концентрацией общих ГАГ в цервикальной слизи [28-31]. Интересны исследования А.Ч. Федоркова и С.Л. Воскресенского (2014), в которых было показано, что общее количество лейкоцитов в цервикальной слизи остается постоянным на протяжении всего срока гестации. За 2 суток до родов появляются лейкоцитарные изменения в цервикальной слизи, которые выражаются в абсолютном увеличении числа всех лейкоцитов [23].

Прорывом в изучении процессов, происходящих в шейке матки накануне родов, явилось появление и развитие ультразвуковой диагностики. Изменения морфоструктуры шейки матки в конце беременности перед родами, как то деградация ее коллагенового остова и активация внутритканевого кровообращения с депонированием крови в венозных лакунах приводят к преобразованию ее акустических свойств [21].

В наше время ультразвуковой метод исследования признан наиболее объективным в современном акушерстве благодаря относительной простоте, неинвазивности, безвредности для матери и плода, высокой информативности [32-36].

Первый опыт использования трансабдоминальной ультразвуковой оценки состояния шейки матки во время беременности был опубликован в работах D.A. Sarti и соавт. в 1979 году [37]. Внедрение трансвагинального ультразвукового исследования для оценки шейки матки во время беременности было впервые представлено J. Brown и соавт. в 1986 году. Трансвагинальная эхография

в настоящее время стала практически безальтернативным методом исследования, используемым для характеристики шейки матки, в котором ее единичные параметры отражаются объективными цифровыми показателями [38]. Ряд авторов, проводивших сравнительный анализ между влагалищным исследованием и УЗИ шейки, проследили закономерные различия параметров шейки матки: результаты ультразвукового исследования показали, что пальпаторное обследование шейки матки недооценивает ее длину в среднем на 10.0-15.0 мм [39-41].

Ряд работ, посвященных ультразвуковой оценке степени зрелости шейки матки у беременных накануне срочных родов, выявил корреляцию между шириной шейки матки на УЗИ с ее консистенцией при влагалищном исследовании, наличие укорочения шейки матки, достигающей минимальных размеров за 1-7 суток до родов, достоверно меньшую длину шейки матки при зрелой и созревающей шейке матки, чем при незрелой [42].

А.Г. Савицким был разработан метод ультразвуковой гистометрии шейки матки, который позволил выделить три визуально идентифицируемых по «шкале серого» эхотипа шейки матки: гиперэхогенная – «незрелая», полиэхогенная – «созревающая», гипоехогенная – «зрелая», с возможностью прогнозирования исхода родов. Эхоплотность тканей шейки определяется в основном двумя факторами – переобводнением тканей и развитием специальной сосудистой сети, которая окончательно формируется только к началу родов и непосредственно участвует в процессе раскрытия шейки матки [43]. Научные публикации, посвященные комплексной оценке гемодинамики шейки матки во время беременности и накануне родов, единичны [44].

Расширение ультразвукового исследования возможностями доплерометрии позволило начать изучение маточно-плацентарно-плодового комплекса на протяжении всей беременности и прицельно накануне родов. Впервые в своих работах описал интерцервикальное сосудистое сплетение С.Л. Воскресенский (1995). Оно функционирует непосредственно в родах, а после их завершения подвергается регрессу [34, 45]. При координированных сокращениях мышц матки последние две недели гестации происходит усиление кровоснабжения шейки матки, о чем свидетельствуют увеличение скоростей артериального и венозного кровотока по мере приближения срока родов, увеличение шеечной перфузии на фоне снижения периферического сопротивления

сосудов в периферической и стромальной зонах. Отмечается также кровенаполнение шейки матки за счет вовлечения количества и объема венозных сосудов. В результате накануне родов шейка матки при ультразвуковом сканировании в режиме направленной энергетической доплерометрии выглядит как кавернозное тело, на 80% состоящее из сосудов [44].

Очень важными являются выводы ряда исследователей о том, что регистрируемые сонографические параметры шейки матки с достаточной степенью достоверности коррелируют с особенностями метаболизма соединительной ткани шейки матки, определяя степень ее готовности к родам. Это относится и к преждевременным, и к своевременным, и запоздалым родам, которые начались спонтанно, либо были индуцированы [46-48]. С этой целью используются как сравнительно «простые» методы метрической характеристики шейки матки – длина цервикального канала, объем шейки, толщина и ширина ее различных отделов, так и оценка эхоплотности тканей по «шкале серого», варианты доплерометрического исследования гемодинамики, трехмерное и энергетическое доплеровское сканирование и т.д. При этом также используются очень сложные методы математического анализа, компьютерной обработки и моделирования [43].

В ряде публикаций указывается, что накануне самопроизвольных родов и после родовозбуждения статистически достоверно изменяются следующие ультразвуковые параметры, определяемые при трансвагинальной эхографии: длина шейки матки, пиковая систолическая скорость кровотока (PS) и конечная диастолическая скорость кровотока (MD) в артериях стромы шейки матки (3 бассейн шеечной перфузии по Буланову). Установлено, что данные показатели достоверно меньше за 1 сутки до развития спонтанной родовой деятельности в сравнении с аналогичным показателем за 2-7 суток до самопроизвольных родов. После родовозбуждения независимо от метода индукции родов длина шейки матки при трансвагинальной эхографии больше и значение PS в артериях стромы шейки матки выше, чем аналогичные показатели у пациенток за 1 сутки до начала спонтанной родовой деятельности, и соответствуют показателям, наблюдаемым за 2-7 суток до самопроизвольных родов. Высокий показатель MD в артериях стромы шейки матки за 1 сутки до применения индуктора может служить прогностическим критерием вероятного неблагоприятного исхода индукции родов. [47, 48].

В последние десятилетия предпринимались попытки повысить информативность ультразвукового исследования шейки матки путем комбинации с другими способами диагностики. Так например комплексная оценка состояния шейки матки с помощью ультразвуковой шкалы и импедансометрии могут быть рекомендованы как дополнительные методы определения динамических изменений в шейке матки перед родами [49].

Научно-технический рывок последних десятилетий в акушерстве и гинекологии произошел благодаря появлению нового медицинского направления – «иммунологии репродукции». Были получены доказательства того, что важнейшими регуляторами течения беременности и родов являются иммунологические процессы в организме матери. Именно иммунная система женщины отвечает за вынашивание беременности, выступает инициатором родов, а также препятствует развитию родовой деятельности при перенашивании беременности. Предполагают, что маркером сложных иммунологических взаимоотношений во время беременности могут быть реакции организма, протекающие по типу локального и системного воспалительного ответа.

Центральную регуляторную роль во многих процессах, происходящих в пределах фетоплацентарного комплекса, играют цитокины. Посредством цитокинов и их рецепторов происходит взаимодействие между трофобластом и децидуальными клетками, что обеспечивает толерантность между организмом матери и плодом. Согласно теории иммунотрофизма успешность протонирования беременности зависит от баланса про- и противовоспалительных цитокинов [50, 51]. При нормальном течении беременности цитокиновый баланс смещается в сторону противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР-β), которые ингибируют реакции клеточного иммунитета, воспаления и стимулируют выработку блокирующих антител. Провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-18, ФНО-α, ФНО-β, ГМ-КСФ) запускают механизм прерывания беременности, как при самопроизвольном аборте, так и при преждевременных и срочных родах [52].

Роды (отторжение организма матери и плода друг от друга) имеют воспалительный характер, в основе которого лежит физиологическое воспаление – термин, введенный недавно и являющийся интеграционным в области биологии родов.

Уже в 1999 году были опубликованы результаты работы, изучавшей экспрессию CD25, CD71,

CD95, CD11b и HLA-DR молекул децидуальными и пуповинными лимфоцитами [53]. Было установлено, что экспрессия CD25 и HLA-DR антигенов децидуальными и пуповинными лимфоцитами при своевременных родах была снижена относительно таковой при кесаревом сечении, в то время как количество CD95⁺ клеток и в децидуальной оболочке плаценты, и в пуповинной крови при развитии родовой деятельности возросло. Содержание CD11b-позитивных лимфоцитов уменьшалось в децидуальной оболочке и повышалось в пуповинной крови при своевременных родах. Снижение уровня активации иммунокомпетентных клеток на фоне развития процессов апоптоза в интерфазе «мать-плод» может быть одним из ключевых факторов в механизме физиологического развития родовой деятельности [54-56]. В одной из работ указывается, что более значимое – в 3-4 раза – повышение противовоспалительной компоненты прослеживается при подготовке именно к срочным родам, чем при угрозе преждевременных родов (в 1,5 раза) [57].

При беременности происходит кардинальная перестройка всех систем и реакций в организме женщины, практически соответствующая патогенетическому понятию стресса. Стресс сам по себе, как и любой другой повреждающий фактор (психоэмоциональный, физический, химический и т.д.), вызывает острофазный ответ (ОФО) организма, направленный на локализацию очага повреждения с восстановлением структуры и функции. Происходящий очень сложный многокомпонентный процесс в патофизиологии называется воспалением с соответствующими последовательными этапами, первым из которых является острофазный ответ [58].

Понятие «белки острой фазы» объединяет до 30 белков плазмы крови, так или иначе участвующих в реакции воспалительного ответа организма на повреждение. Наиболее доступными в клинической практике являются уровни С-реактивного белка (СРБ), ультра чувствительного С-реактивного белка (ультра СРБ), белков системы комплемента (C₃, C₄). Белки ОФО синтезируются в печени; и их концентрация зависит от стадии воспалительного процесса, массивности повреждения, что и определяет ценность изучения уровней белков ОФО для клинической лабораторной диагностики. После действия стрессового фактора концентрация белков ОФО увеличивается в течение 24-48 часов. Выполняя свою гомеостатическую функцию, ОФО длится несколько дней. Однако, при продолжении действия повреждающих факторов или при нару-

шении механизмов регуляции ОФО, последний может быть и более длительным [59-61].

Во всех исследованиях, связанных с изучением иммунологии беременности и родов, придается огромное значение состоянию шейки матки при оценке биологической готовности организма к родам, поскольку именно в этой части матки происходят значимые локальные иммунологические реакции, характеризующие подготовку к родам, начало родового процесса и возможность его нормального течения. Установлено, что на процессы созревания и раскрытия шейки матки также оказывают действие провоспалительные цитокины – интерлейкины 6 и 8 (IL6 и IL8). Стимулируя освобождение макрофагами ферментов, расщепляющих внеклеточный матрикс, вырабатываемый цервикальными фибробластами, они способствуют созреванию шейки матки [62, 63].

Провоспалительные цитокины стимулируют сократительную активность матки за счет усиления выработки миотрием простагландинов, участвуют в процессе «созревания» шейки матки оказывая хемотаксическое действие на нейтрофилы, повышая выработку матриксных металлопротеиназ, активизируют синтез белков ОФО [59, 60].

С иммунологической точки зрения на первом месте среди биологически активных веществ, имеющих непосредственное отношение к переходу беременности в роды, находятся простагландины (ПГ). ПГ активно участвуют в процессе формирования всех компонентов воспаления. Согласно данным литературы, являясь вазодилататором, простагландин E₂ способствует проникновению нейтрофилов из материнского кровотока, а также интерлейкинов в шейку матки. При дилатации шейки матки в зону воздействия также мигрируют нейтрофильные гранулоциты. Нейтрофилы являются источником гидролитических ферментов, которые разрыхляют коллаген волокон шейки матки и способствуют деградации межклеточного вещества соединительной ткани, что приводит к «размягчению», укорочению шейки матки, т.е. подготовке ее к родам [64, 65].

Сбалансированное соотношение ПГ F₂α и E₂ обеспечивает сохранение микроциркуляции в миометрии и поддержание адекватного маточно-плацентарного кровотока. ПГ F₂α и E₂ включают автоматизм развития регулярной родовой деятельности, вызывая синхронные сокращения матки, с одной стороны, а с другой – вызывают релаксацию циркулярного слоя миометрия, что особенно важно в начале родов, когда схватки вызывают изменения в структуре шейки матки.

Именно ПГ E_2 вызывает синхронные, координированные сокращения матки с достаточно полной ее релаксацией, устраняет венозный застой в синусовых коллекторах, что способствует лучшему артериальному кровоснабжению матки, плаценты, плода и в умеренной степени активирует синтез ПГ $F_{2\alpha}$ и окситоцина. Простагландин $F_{2\alpha}$ является высокоспецифичным соединением, вызывающим усиление сокращения миометрия, а также стимулирует освобождение окситоцина задней долей гипофиза [66].

Появляется все больше данных об участии тахикининов в подготовке родовых путей и инициации родовой деятельности. К ним относятся соединения, обозначенные как нейрокинины, в том числе нейрокинин А и субстанция Р (SP), имеющие сходную С-концевую последовательность $[-(\text{Phe})-\text{Gly}-\text{Leu}-\text{Met}]$. Кроме того, их всех объединяет схожий механизм действия. Считается, что SP и нейрокинин А, синтезируемые в дорсальных ядрах рогов спинного мозга и накапливающиеся в плотных везикулах нервных окончаний, местно воздействуют на ткани шейки матки и вызывают так называемое нейрогенное воспаление, высвобождая его медиаторы. При этом происходит дестабилизация структуры коллагена и соединительнотканного вещества шейки матки, гидратация, разрыхление коллагеновой сети со снижением концентрации коллагена, нарушение связей между отдельными волокнами, изменение структуры и концентрации протеогликанов, изменение механических свойств шейки матки [67]. Согласно данным литературы, эффект нейрокинина А связан с его действием на NK2-рецепторы, расположенные в миометрии. При их стимуляции наблюдается утеротонический эффект, определяющий сократительную активность беременной матки и поддерживающий родовые схватки.

Весьма примечательно, что активация моноцитов человека SP опосредована рецепторами ненейрокининового типа, сопряженными с Gi-белком. Показано, что SP влияет на активность фосфолипазы D моноцитов, уровень кальция и продукцию интерлейкина-1. В итоге SP участвует в процессах ангиогенеза и увеличении числа эндотелиальных клеток. При этом происходят увеличение продукции оксида азота (NO) и стимуляция ингибиторами NO-синтазы микроваскуляризации. Известно, что оксид азота является ключевым медиатором воспалительной реакции. Под его влиянием происходят увеличение синтеза матричных металлопротеиназ-1, вовлеченных в процессы дестабилизации и разрыхления структуры кол-

лагеновой сети, и образование интерлейкина-1. Последний увеличивает секрецию матричных металлопротеиназ из клеток фибробластов шейки матки [68].

О роли гормонов в наступлении и вынашивании беременности, инициации родового процесса и физиологичности его реализации опубликовано большое количество работ. Половые стероиды начали определять в моче беременных женщин еще в 60-х годах прошлого столетия. Именно эстрогены и прогестерон являются ключевыми в обеспечении физиологических, морфологических, биофизических и биохимических процессов как во время беременности, так и при развитии родовой деятельности. Эстрогены определяют комплекс биофизических изменений в клетках миометрия, создавая готовность их к сокращению. Они повышают возбудимость реактивных структур миометрия к действию окситоцина, простагландина, серотонина и катехоламинов. Эстрогены прямо или косвенно возбуждают нейрогипофиз и повышают высвобождение окситоцина. Прогестерон является важным гормоном для сохранения беременности. Одним из биофизических свойств прогестерона в организме человека и животных является гиперполяризация клеток миометрия (до 65 мВ), вследствие чего снижаются их возбудимость, механическая активность и внутриорганная координация. Однако у женщин не обнаружено показательного снижения прогестерона в плазме перед родами, хотя после рождения плаценты имело место достоверное снижение содержания прогестерона [56].

Гормоном, продуцируемым нейрогипофизом, является окситоцин. О роли окситоцина в сокращении матки свидетельствует огромное количество публикаций. Однако до настоящего времени окончательно не выяснена его точка приложения в мышечных клетках. Его действие на матку находится в прямой зависимости от содержания половых гормонов: эстрогены усиливают чувствительность к нему миометрия, прогестерон – угнетает. Доказано, что окситоцин синтезируется плодом и может попасть в материнский кровоток во время родов, однако его участие в родах не доказано. Большое число исследователей в прошлом указывали на зависимость сокращений миометрия от активности окситоциназы крови. Исследования Vorherr не подтвердили, что активность окситоциназы до, во время и после родов существенно изменяется. По-видимому, окситоциназа крови не играет значительной роли в регуляции уровня окситоцина в развитии родовой деятельности.

Окситоцин оказывает высокоспецифическое влияние на усиление сократительной деятельности матки, но пока нет убедительных доказательств, что это соединение ответственно за развязывание родовой деятельности [66].

Согласно гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой теории в последние десятилетия особое внимание иностранными исследователями уделяется роли кортикотропин-рилизинг гормона (CRH) в инициации родов. На плаценте приматов была изучена уникальная способность плацентарной ткани синтезировать CRH. Кортикотропин-рилизинг гормон представляет собой пептид, состоящий из 41 аминокислоты, и играет ключевую роль в формировании системного ответа на действие стресса. Авторы рассматривают роды как стресс. Стресс (материнский и плодовой) рефлекторно усиливает синтез и концентрацию CRH в сыворотке крови матери, при этом стрессорными агентами выступают такие процессы, как гипоксемия, инфекция, плацентарная недостаточность, тем самым запуская родовой процесс [25].

Изучение гормона мелатонина началось с определения его регуляторных функций в отношении сезонных размножений у животных и человека. Известно, что именно мелатонин, синтезируемый в эпифизе матери, передает информацию о фотопериодике и продолжительности дня плоду. Максимум мелатонина в организме матери обнаружен между 24.00 и 05.00 ч, что совпадает с пиками мелатонина в амниотической жидкости и в матке. Этот уровень еще больше повышается к моменту родов. Мелатонин также синтезируется и в плаценте под контролем его выработки в материнском эпифизе. Разнообразие путей взаимодействия мелатонина с эндокринной и иммунной системами, его антиоксидантная функция и цитопротективное участие на всех уровнях взаимодействия материнского организма, плаценты и плода делает мелатонин необходимым элементом благополучного течения беременности и родов. Изменение синтеза и выделения мелатонина приводит к нарушению течения беременности – самопроизвольным выкидышам, преэклампсии, неврологическим расстройствам у плода и новорожденного. По-видимому, это относится и к родам [69].

В настоящее время активизировались исследования «гормона родов» – релаксина. Являясь продуктом выработки желтого тела при беременности, релаксин способствует лизису хряща лонного сочленения, расслаблению связок малого таза, раскрытию шейки матки и обладает другими эффектами. Выделены клеточные рецепторы,

с которыми связывается этот полипептид – LGR7 и LGR8. Однако его динамика в процессе родовой деятельности, особенно при ее нарушении, изучена недостаточно и требует дальнейших исследований [70].

В вопросе развития родовой деятельности и формирования ее нарушений в современном акушерстве предлагают рассматривать роль эндотелиальной сосудистой системы, поскольку эндотелий сосудов – это большой активный нейроэндокринный орган, диффузно рассеянный по всем тканям. Основными его функциями являются регуляция сосудистого тонуса и проницаемости сосудов, участие в гемостазе, ремоделирование сосудов, контроль реакций неспецифического воспаления, иммунная и ферментативная активность [56].

По-прежнему актуальной является концепция инициации родов плодом и принадлежащим ему органом – плацентой, которая осуществляет свои функции через вырабатываемые ею нейrogормоны и нейропептиды. Неуточненной остается роль гипофиза и гипоталамуса плода в продолжительности беременности и развитии родовой деятельности, хотя в эксперименте на животных получены данные о том, что разрушение гипофиза или гипоталамуса животных приводит к увеличению сроков беременности. Результаты исследований, касающиеся роли надпочечников плода в развязывании родовой деятельности противоречивы. Стимуляция коры надпочечников плода АКТГ, а также введение кортизона или синтетического дексаметазона приводит к преждевременным родам. Также, по наблюдениям, смерть плода в поздние сроки беременности у женщин, как правило, не вызывает торможения родовой деятельности, роды наступают в обычные сроки. Ряд работ указывает на то, что сам плод может генерировать сигнальные факторы, инициирующие родовой процесс. Одна из теорий – это теория о коммуникационной нити, связывающей организм матери и плода и тонко реагирующей на поступление продуктов жизнедеятельности плода (кортизол, дегидроэпиандростерона сульфат, миоглобин, сурфактант) в околоплодные воды, в результате чего рецепторы на плодовых оболочках получают сигнал о необходимости синтеза простагландинов, участвующих в процессах подготовки и инициации родовой деятельности [2]. Последние представлены двумя типами: плодовым E2, участвующим в подготовке к родам и материнского происхождения F2a, инициирующим родовую деятельность [54].

Тем не менее в настоящее время в акушерстве

и перинатологии разработана диагностика всего нескольких маркеров в крови матери, отвечающих за развитие патологии у плода и состояние плацентарно-плодовой составляющей беременности. Хорионический гонадотропин (чХГ), образующийся в клетках синцитиотрофобласта и цитотрофобласта, в виде нативной и гликозилированной молекул чХГ, свободной и деградированной β -субъединиц чХГ используется в клинической практике для выявления пороков развития эмбриона и плода. Альфа-фетопротеин (АФП) продуцируется главным образом желточным мешком и печенью эмбриона, определяется в крови плода, в амниотической жидкости и в крови матери. При открытых дефектах большое количество АФП попадает в кровоток матери. Одновременное повышение концентрации чХГ и АФП ($>2,0$ МоМ) с высокой степенью достоверности свидетельствует о наличии открытых дефектов нервной трубки у плода (спинобифида, незарощение брюшной стенки и т.п.). Содержание в крови и моче свободной β -субъединицы чХГ значительно увеличивается при синдроме Дауна у плода, при осложненной преэклампсией (поздним токсикозом) беременности, а также при трофобластических заболеваниях. S100 – маркер повреждения мозговых структур плода. Является специфическим белком астроцитарной глии мозга плода, способным связывать кальций. Повышение концентрации S-100 в крови беременной обусловлено поражением глиальных клеток мозга у плода в условиях гипоксии и проникновением S-100 из плодового кровотока в материнский через маточно-плацентарный барьер. Только один параметр описывается как возможный маркер подготовки к родам. Изучение трофобластического b1-гликопротеина (ТБГ) выявило его способность реагировать на подготовку материнско-плацентарно-плодового комплекса к родам. Так, было определено, что уровень ТБГ перед родами может являться одним из маркеров биологической готовности к родам, а снижение уровня ТБГ за 6-7 дней до родов свидетельствует о том, что начинается подготовительный период к родам [71].

Не остались без внимания исследователей возможности функциональной диагностики состояния вегетативной нервной системы, ее регуляторная роль в вынашивании беременности и инициации родового процесса. Интерес представляют работы об адаптационной роли вегетативной нервной системы (ВНС) к предстоящему родовому стрессу. Используемый для оценки состояния ВНС показатель вариабельности сердечного ритма (ВСР) отражает повышение активности симпати-

ческого отдела ВНС и соответственно содержания в крови эндогенного сенситизатора бета-адренорецепторов (ЭСБАР). Результаты исследований демонстрируют, что при неосложненном течении беременности по мере ее прогрессирования ВСР снижается с восстановлением исходных уровней за 10-5 дней до родов [72].

О том, что все новое является хорошо забытым старым, говорит и наполнение новым содержанием концепции «родовой доминанты». Ее формирование связывают с нейропептидом – кортикотропин-релизинг гормоном, которому принадлежит центральная роль в физиологическом ответе на любой стресс. Установлено, что этот гормон синтезируется плацентой, и его концентрация начинает резко возрастать в 3-ем триместре беременности и к началу родов. Это позволило говорить о так называемых «плацентарных часах» – механизме, определяющем продолжительность беременности и срок родов. Трудно предположить, что «родовая доминанта» может быть обусловлена каким-то одним фактором. Целесообразно вернуться к определению «материнской доминанты», предложенной почти сто лет назад И.А. Аршавским. Материнская доминанта включает в себя последовательно сменяющие друг друга доминанты беременности, родов и грудного вскармливания. Переход гестационной доминанты в родовую обусловлен совокупностью изменений во всей системе мать – беременная матка – плацента – плод накануне родов [56].

ВЫВОДЫ

Разнообразие представленных в обзоре публикаций однозначно демонстрирует высокую актуальность и неразрешенность проблемы диагностики готовности организма беременной к родам. В настоящий момент для научно-практического акушерства не оставляет сомнений тот факт, что в основе и физиологических, и патологических родов лежит воспалительная реакция, инициированная отличительными триггерами. Сигнальные механизмы, ответственные за активацию воспалительного процесса, ассоциированного с нормальной родовой деятельностью, в настоящее время изучены крайне мало.

Соответственно те же патогенетические механизмы приводят к структурно-функциональной перестройке перед родами и тела матки, и нижнего сегмента матки и шейки матки. Клиническим показателем субъективной пальпаторной оценки готовности к родам по-прежнему остается состо-

яние шейки матки. Но при этом все авторы единодушны во мнении – ни особенности метрической характеристики шейки матки, ни ее балльная оценка по шкале Bishop не являются абсолютно достоверными по информативности признаками, характеризующими степень готовности как шейки матки, так и всего организма беременной к родам.

Представители акушерского научного мира единодушны в своих выводах – поиск биологических маркеров и диагностических предикторов готовности к родам находится на начальном этапе. И, как пишет профессор Г.А. Ушакова: *«должны существовать не найденные к настоящему моменту интегрированные маркеры, по которым можно судить о сформировавшейся родовой доминанте. Сегодня это остается одной из неразгаданных акушерских тайн...»* [56].

Дальнейшие исследования в рамках проблемы биологической готовности организма беременной к родам и процессов, инициирующих переход вынашивания и доношивания плода в процесс его отторжения и изгнания, должны быть направлены на выяснение сложных механизмов физиологии и патологии данных репродуктивных периодов. Второй немаловажной точкой приложения предполагаемых исследований является их прикладной характер, что даст возможность интеграции скрининговых клиничко-лабораторных маркеров, результатов функциональной диагностики системы мать-плацента-плод и клинического акушерства в практической деятельности перинатальных центров различных уровней.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сорокина Т.Т. Роды и психика: Практическое руководство. – Минск: Новое знание, 2003. – 351 с.
2. Готовность организма к родам Сборник трудов под редакцией проф. Ю.И. Новикова Ленинград 1976. – 122 с.
3. Подтетнев, А.Д. Регуляция родовой деятельности: учеб.-метод. пособие/А.Д. Подтетнев, Т.В. Братчикова, Г.А. Котайш. – М.: Изд-во Рос. ун-та дружбы народов, 2004. – 54 с.
4. Подтетнев, А.Д. Общие принципы ведения родов/А.Д. Подтетнев, Т.В. Братчикова//Рос. мед. журн. – 2006. – №3. – С. 42-46.
5. Wolf, W. Klinik des unzeitigen blasensprunge/W. Wolf. – Stuttgart, 1946. – 126 p.
6. Каплан Ю.Д., Захаренкова Т.Н. Сравнительный анализ методов диагностики состояния шейки матки во время беременности//Проблемы здоровья и экологии. – 2015. – С. 6-13.
7. Accuracy and intraobserver variability of simulated cervical dilatation measurements/J.Y. Phelps [at al.] //Am. J. Obstet. Gynecol. – 1995. – Vol. 178, №3. – P. 943-945.
8. Воскресенский, С.Л. Методы контроля раскрытия шейки матки в родах/С.Л. Воскресенский//Мед. панорама. – 2002. – №7. – С. 30-34.
9. Гришаева Л.А. [и др.] Ультразвуковая оценка состояния шейки матки перед родами//Сарат. науч.-мед. журн. – 2010. – №2. – С. 288-292.
10. Holcomb, W.L. Cervical Effacement: Variation in Belief Among Clinicians/W.L. Holcomb, J.S. Smelizer //Obstetrics and Gynecology. – 1991. – Vol. 78. – P. 43-45.
11. Афанасьев, Ю.И. Половая система/Ю.И. Афанасьев//Гистология, цитология и эмбриология: учебник/Н.А. Юрина [и др.]; под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной. – М., 2002. – Гл. 21. – С.673-725.
12. Забозлаев, Ф.Г. Патоморфология матки, плацентарного ложа и плаценты при нарушении родовой деятельности: автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.00.15/Ф.Г. Забозлаев; НИИ морфологии человека РАМН. – М., 2007. – 39 с.
13. Кириленко, В.П. Клеточный состав и коллагеновые волокна стромы шейки матки у небеременных, беременных и родильниц/В.П. Кириленко, С.Л. Воскресенский//Патология шейки матки и генитальные инфекции – от теории к практике: тез. докл. Рос. науч.-практ. конф., Москва, 26-30 марта 2007 г./Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии Федер. агентства по высокотехнол. мед. помощи; под ред. В.Н. Прилепской. – М., 2007. – С. 38-39.
14. Изменения матки и шейки матки во время беременности и накануне родов/В.О. Бахмач [и др.]//Сарат. науч.-мед. журн. – 2011. – Т. 7, №2. – С. 396-400.
15. Кириленко, В.П. Уровень гликозаминогликанов в сыворотке крови и цервикальной слизи во время беременности/В.П. Кириленко, С.Л. Воскресенский//Настоящее и будущее последиплодного образования: материалы респ. науч.-практ. конф., посвящ. 75-летию БелМАПО, Минск, 19-20 окт. 2006г.: в 2 т./редкол.: В.И. Жарко [и др.]. – Минск, 2006. – Т. 2. – С. 169-171.
16. Содержание общих гликозаминогликанов и их фракций, активность гиалуронидазы в сыворотке крови и цервикальной слизи при физиологическом течении беременности/В.П. Кириленко [и др.]//Клиническая лабораторная диагностика в XXI веке: материалы VII съезда специалистов клин.-лаб. диагностики, Минск, 25-26 окт. 2007 г./редкол.: В.И. Жарко [и др.]. – Минск, 2007. – С. 139-141.
17. Anatomy and physiology of the uterine cervix / J. Ludmir

- [et al.]/Clin. Obstet. Gynecol. – 2000. – Vol. 43, №3. – P. 433-439.
18. Воскресенский, С.Л. Уровни цитокинов TNF и IL-1в цервикальной слизи во время неосложненной беременности и родов / С.Л. Воскресенский, А.Ч. Федорков//Материалы VIII Всероссийского форума «Мать и дитя», Москва, 3-6 июня 2006 г. / редкол.: В.И. Кулаков [и др.]. – М., 2006. – С. 63.
 19. Посисеева, Л.В. Иммунология беременности/Л.В. Посисеева, Н.Ю. Сотникова//Акушерство и гинекология. – 2007. – №5. – С. 42-45.
 20. Левкович, М.А. Современные представления о роли цитокинов в генезе физиологического и патологического течения беременности / М.А. Левкович // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2008. – №3. – С. 37-40.
 21. Изменения матки и шейки матки во время беременности и накануне родов (обзор) Бахмач В.О., Чехонацкая М.Л., Яннаева Н.Е., Забозлаев Ф.Г., Гришаева Л.А.//Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, №2. С. 396-400.
 22. Лейкоцитарный состав цервикальной слизи у беременных женщин накануне срочных родов / С.Л. Воскресенский, А.Ч. Федорков, Г.И. Иванчик, О.Л. Малолеткина // Репродуктив. здоровье. Вост. Европа. – 2012. – №1. – С. 1725.
 23. Федорков А.Ч. Прогностические критерии готовности беременной к родам при доношенной беременности: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.01/ А.Ч. Федорков; Бел. гос. мед. ун-т. – М., 2014. – 23 с.
 24. Gibb, W. The role of prostaglandins in human parturition / W. Gibb // Ann. Med. – 1998. – Vol. 30, №3. – P. 235-241.
 25. Арутюнян Т.Г., В.А. Линде, Ж.А. Эльжорукаева Роль кортикотропин-рилизинг гормона в инициации родовой деятельности. Медицинский вестник Юга России. – 2013. – С. 26-29.
 26. Кириленко В.П. Клиническое значение уровня гликозаминогликанов в прогнозировании вынашивания беременности: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.01 / В.П. Кириленко; Бел. гос. мед. ун-т. – М., 2007. – 22 с.
 27. Критерии эффективности хирургического лечения пациенток с синдромом поликистозных яичников в зависимости от количества гликозаминогликанов в цервикальной слизи / С.Л. Воскресенский [и др.] // Репродуктив. здоровье в Беларуси. – 2010. – №4. – С. 64-72.
 28. Мельник Е.В. Прогнозирование исхода родов, индуцированных механическими средствами: автореф. дис. канд. мед. наук : 14.01.01 / Е.В. Мельник; Бел. гос. мед. ун-т. – М., 2014. – 23 с.
 29. Малолеткина, О.Л. Факторы риска осложнений и прогноз индукции родов простагландинами при доношенной беременности: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.01 / О.Л. Малолеткина; Вит. гос. ор-дена дружбы народов мед. ун-т. – В., 2015. – 22 с.
 30. Прогнозирование осложнений индуцированных родов по уровням общих гликозаминогликанов в цервикальном секрете / М.Л. Тесакова, Л.М. Небышинец, О.Л. Малолеткина, Е.В. Мельник, В.П. Кириленко, Т.А. Сержан//Репродуктив. здоровье. Вост. Европа. – 2014. – №2. – С. 96-102.
 31. Метод диагностики осложнений индукции родов, основанный на определении оптической плотности цервикального секрета / М.Л. Тесакова, Л.М. Небышинец, О.Л. Малолеткина, Е.В. Мельник // Охрана материнства и детства. – 2013. – №2. – С. 32-35.
 32. Стрижаков А.Н., Бунин А.Т., Медведев М.В. Значение доплерометрии маточно-плацентарного кровотока в выборе тактики ведения беременности и метода родоразрешения // Акушерство и гинекология. 1989. №3. С. 24-27.
 33. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Практическое акушерство. М.: Медицина, 1990. – 240 с.
 34. Воскресенский С.Л. Ультразвуковая диагностика в родах // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. – 1993. №2. – С. 110-119.
 35. Рева Н.Л., Дворянский С.А., Циркин В.И. и др. Оценка готовности шейки матки к родам по данным УЗИ // Мат. V съезда Российской ассоциации ультразвуковой диагностики в перинатологии и гинекологии и I Российского семинара международного общества ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии (ISUOG). СПб., 1998. – С. 87.
 36. Чернуха Е.А. Современные методы исследования во время беременности и родов / Е.А. Чернуха // Родовой блок: руководство для врачей / Е.А. Чернуха; под ред. В.А. Голубева. – М. 2003. – Гл. 2. С. 65-158.
 37. Sarti D.A., Sample W.F., Hobel C.J. et al. Ultrasonic visualization of dilated cervix during pregnancy // Radiology. 1979. Vol. 130. P. 417-420.
 38. Brown J.E., Thiema G.A., Shah D.M. et al. Transabdominal and transvaginal endosonography: evaluation of the cervix and lower uterine segment in pregnancy // Am J Obstetrics and Gynaecology. 1986. Vol. 155. №6. P.721-729.
 39. Sonek J., Shellhaas C. Cervical sonography, a review // Ultrasound Obstet. Gynecol. 1998. №11. P. 71-78
 40. Воскресенский С.Л. Особенности раскрытия шейки матки в родах // Акушерство и гинекология. 1991. – №1. – С. 24-28.
 41. Ультразвуковая оценка состояния шейки матки

- перед родами / Л.А. Гришаева [и др.] // Саратов. науч.-мед. журн. – 2010. – №2. – С. 288-292.
42. Рева Н.Л. Состояние шейки матки, плодного пузыря и сократительной деятельности матки накануне срочных родов: Автореф. дис. канд. мед. наук. Ижевск, 2000. 20 с.
 43. Савицкий А.Г. О возможности уточнения степени готовности шейки матки к родам с помощью комплексной сонографической биометрии. Журнал акушерства и женских болезней Том I IV Выпуск 4/2005 С. 58-64.
 44. Чехонацкая М.Л., Рогожина И.Е., Яннаева И.Е. Характеристика маточного кровотока накануне родов. Акушерство и гинекология Саратовский научно-медицинский Журнал №2 (20) 2008, апрель-июнь. – С. 67-70.
 45. Воскресенский С.Л. Биомеханизм родов: дискретно-волновая теория. Минск: ПолиБиГ, 1996. – 185 с.
 46. Методы индукции родов: учеб.-метод. пособие / [М.Л. Тесакова [и др.]; Бел. мед. акад. последиплом. образования, Каф. акушерства и гинекологии. – Минск: БелМАПО, 2013. – 49 с.
 47. Ультразвуковая характеристика параметров шейки матки накануне самопроизвольных и индуцированных родов / М.Л. Тесакова, Л.М. Небышинец, О.Л. Малолеткина, Е.В. Мельник, И.Г. Шорох // Охрана материнства и детства. – 2012. – №2. – С. 12–15.
 48. Ультразвуковые прогностические критерии неблагоприятного исхода индукции родов механическими средствами / М.Л. Тесакова, Л.М. Небышинец, Е.В. Мельник, И.Г. Шорох // Охрана материнства и детства. – 2014. – №1 (23) С. 61-66
 49. Куклина Л.В., Кравченко Е.Н. Возможности прогнозирования течения беременности и родов. Мать и Дитя в Кузбассе №3 (58) 2014 С. 42-46
 50. Харченко Е.П. Толерантность матери и плода как проявление регуляторного континуума и пластичности их иммунных систем (Посвящается памяти И.П. Ашмарина). Медицинская иммунология 2011, Т. 13, №2-3, стр.121-132.
 51. Нефедова Д.Д., Линде В.А., Левкович В.А. Иммунологические аспекты беременности (Обзор литературы). – Медицинский вестник Юга России. – 2013. – С. 16-21.
 52. Арутюнян, Т.Г. Роль цитокинов в инициации родовой деятельности / Т.Г. Арутюнян, В.А. Линде, Ж.А. Эльжорукаева // Проблемы репродукции. – 2011. – Спец. вып. – С. 46-47.
 53. Крошкина Н.В., Сотникова Н.Ю., Кудряшова А.В., Астраух Н.В., Панова И.А., Филипова Н.Ю. Иммунологические механизмы развития родового акта. Медицинская иммунология. Дни иммунологии в СПб 99 С. 38-39.
 54. Михельсон А.А. К вопросу о механизме инициации родов / Михельсон А.А., Михельсон А.Ф., Попова Н.Н. // Рос. вест. акушера-гинеколога. – 2008. – № 3. – С. 16-19.
 55. The interplay of the interleukin 1 system in pregnancy and labor / Y. Heng [et al.] // Reprod. Sci. – 2014. – Vol. 21, №1. – P. 122-130.
 56. Ушакова Г.А., Петрич Л.Н. Современные представления о механизмах развития родовой деятельности. Обзор. Мать и Дитя в Кузбассе. 2016. – №2 (65). – С. 4-9.
 57. Щербаков В.И., Поздняков И.М., Еремеева Л.И., Ширина А.В., Волков М.В. Изучение некоторых показателей неспецифической резистентности перед спонтанными срочными родами или при угрозе преждевременных родов. 2014. – №6
 58. Иванец Т.Ю., Алексеева М.Л., Екимов А.Н., Екимова Е.В., Колодько В.Г., Понкратова Т.С. Некоторые биологические маркеры в акушерстве, перинатологии и неонатологии (обзор литературы). Проблемы репродукции. – 2011. – №3. – С16-25.
 59. Вельков, В.В. С-реактивный белок – «золотой маркер», многозначительный и незаменимый / В.В. Вельков // Кардиолог. – 2006. – №2. – С. 69-80.
 60. Изучение маркеров острой фазы при беременности / О.В. Макаров [и др.] // Материалы VIII всероссийского форума «Мать и дитя», Москва, 3–6 июня 2006 г. / редкол.: В.И. Кулаков [и др.]. – М., 2006. – С. 147.
 61. Physiology uterine inflammation and labor onset; integration of endocrine and mechanical signals / O. Shynlova, Y.H. Lee, K. Srihajan, A.J. Lye // Reprod. Sci. – 2013. – Vol. 20, N 2. – P. 154–167.
 62. Leukocyte density and pro-inflammatory cytokine expression in human fetal membranes, decidua, cervix and myometrium before and during labour at term / I. Osman [et al.] // Mol. Hum. Reprod. – 2003. – Vol. 9, №1. – P. 41-50.
 63. Immunolocalization of proinflammatory cytokines in myometrium, cervix, and fetal membranes during human parturition at term / A. Young [et al.] // Biol. Reprod. – 2002. – Vol. 66, №2. – P. 445-449.
 64. Варфоломеев, С.Д. Простагландины – новый тип биологических регуляторов / С.Д. Варфоломеев // Сорос. образоват. журн. – 1996. – №1. – С. 40-47.
 65. Gibb, W. The role of prostaglandins in human parturition / W. Gibb // Ann. Med. – 1998. – Vol. 30, №3. – P. 235-241.
 66. М.Е. Григорьева, М.Г. Голубева Окситоцин: строение, синтез, рецепторы и основные эффекты. Нейрохимия. – 2010. – Том 27, №2, с. 93-101.
 67. Айламазян Э.К., Кветной И.М. Молекулярная

нейроиммуноэндокринология: роль и значение в регуляции репродуктивной функции. Журнал акушерства и женских болезней. – 2003. – Том LII Выпуск 4. – С. 4-11.

68. Посисеева Л.В., Кузьменко Г.Н., Назаров С.Б., Назарова А.Щ., Панова О.В., Исследование показателей продукции оксида азота у беременных с различной готовностью к родам. Вестник новых медицинских технологий – 2007 – Т. XIV, №3 – С. 60-61.
69. Айламазян Э.К., Евсюкова И.И., Кветной И.М. Мелатонин: беременность и роды. Журнал акушерства и женских болезней. 2014. – Том LXIII Выпуск 2. – С. 67-77.
70. Косякова О.В., Беспалова О.Н. Прогностические возможности релаксина как маркера преждевременных родов. Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Том 67 Выпуск 2. – С. 16-25.
71. Щербаков В.И., Поздняков И.М., Еремеева Л.И. Уровень трофобластического b1-гликопротеина и возможность определения биологической готовности к родам. Бюллетень сибирской медицины, 2005. – №1. – С. 64-67.
72. Ходырев Г.Н., Дмитриева С.Л., Новоселова А.В., Хлыбова С.В., Циркин В.И. Вариабельность сердечного ритма у женщин накануне срочных родов Биология. Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского, 2012, №2 (1). – С. 125-129.